

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

10/542577

(43) 国際公開日
2004年8月5日 (05.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/064878 A1

- (51) 国際特許分類: A61L 15/00, A61F 13/00 (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 I M P ビル青山特許事務所 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000291
- (22) 国際出願日: 2004年1月16日 (16.01.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-010494 2003年1月20日 (20.01.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法人化学及血清療法研究所 (JURIDICAL FOUNDATION THE CHEMO-SERO-THERAPEUTIC RESEARCH INSTITUTE) [JP/JP]; 〒8608568 熊本県熊本市大塚一丁目6番1号 Kumamoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内田 隆徳 (UCHIDA, Takanori) [JP/JP]; 〒8608568 熊本県熊本市大塚一丁目6番1号財団法人化学及血清療法研究所内 Kumamoto (JP). 新屋 希子 (SHINYA, Noriko) [JP/JP]; 〒8691298 熊本県菊池郡旭志村川辺四の西沖1314-1 財団法人化学及血清療法研究所 菊池研究所内 Kumamoto (JP). 嘉悦 洋 (KAETSU, Hiroshi) [JP/JP]; 〒8608568 熊本県熊本市大塚一丁目6番1号 財団法人化学及血清療法研究所内 Kumamoto (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HEMOSTATIC MATERIALS

(54) 発明の名称: 止血用材料

(57) Abstract: It is intended to provide safe and effective hemostatic materials. A hemostatic material containing thrombin and fibrinogen as the active ingredients characterized in that a bioabsorbable synthetic non-woven fabric made of polyglycolic acid or the like is employed as a reinforcing agent. A hemostatic material as described above characterized in that thrombin is fixed to the bioabsorbable synthetic non-woven fabric. By using the hemostatic material, both of projectile hemorrhage and bleeding hemorrhage can be quickly and surely stopped.

(57) 要約: 安全かつ効果的な止血用材料を提供する。有効成分としてトロンビン及びフィブリノゲンを含む止血用材料において、補強材としてポリグリコール酸等からなる生体吸収性合成不織布を使用することを特徴とする止血用材料。当該止血用材料においてトロンビンが生体吸収性合成不織布に固定化されていることを特徴とする止血用材料。本発明の止血用材料を用いると、噴出性出血及び滲出性出血のいずれに対しても迅速かつ確実な止血が可能となる。

WO 2004/064878 A1

明 細 書

止血用材料

技術分野

本発明は、有効成分としてトロンビン及びフィブリンノゲンを含む止血用材料に
5 おいて、補強材として生体吸収性合成不織布が使用される止血用材料に関する。

背景技術

医療現場において止血管理は極めて重要な位置づけにあり、特に、外科手術に
おいては、止血操作は多大な労力と時間を必要とし、最大の作業の一つといえる。
Fallotの四徴根治術を例に挙げると、約5時間の手術時間のうち2時間強の時間
10 が止血操作に使われるという報告もある。止血操作に割く時間を短くすることは、
手術時間の短縮化に大いに寄与するといえる。

更に、止血においては、それに要する時間の短縮化のみならず、止血に至るま
での出血量を最小限に抑え、確実に止血することが要求される。出血は、大量で
あれば致命的になったり、後に重篤な合併症を引き起こしたりする。また、確実
15 に止血されていなければ、術中あるいは術後の再出血を招く。術中に再出血すれ
ば、量はわずかでも操作を行っている術野の視野を妨げ、容易な操作をも困難な
ものとすることもある。術後の再出血は、ドレーンからの排液を増やし、感染の
機会を増大させて、術後管理を困難にする。そして、最悪の場合には、止血のた
めに再手術を必要とする場合もある。心臓血管外科領域では、3%の患者が再手
20 術を余儀なくされているという報告もある。従って、手術時間の短縮化及び出血
量を減らし確実な止血をすることは、医師の負担及び患者への侵襲を軽減するた
めに解決が切望されている問題である。

ここで、一般的な止血方法を挙げると、①機械的な方法で行う方法と、②局所
の凝固機能を促進させる方法がある。そして、通常、結紮、縫合などの機械的な
方法で行う止血方法で止血が困難な局所の止血を行う場合に、局所止血剤または
25 充填剤といわれる材料が止血に用いられる。局所止血剤を用いる場合は、通常、
コラーゲン繊維、乾燥トロンビン末、酸化セルロース、ゼラチン剤、フィブリン
接着剤などを出血部位に散布あるいは貼布し、5～10分間程圧迫する方法が用い
られる。現在の止血法では、止血のためにかなりの手術時間を割かれ、また、結

繫糸の滑脱や局所止血剤による不確実な止血から起こる再出血等の前述したような問題がある。

発明の開示

(発明が解決しようとする技術的課題)

5 このうち、フィブリン接着剤を用いた止血方法について詳述すると、本剤はフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液を創傷部位に重層するか、もしくはスプレー器具を用いて混合塗布することにより、組織の接着・閉鎖・止血等に使用される。しかしながら、フィブリン接着剤単独では、出血の勢いが強く出血量も多い動脈性出血の止血に用いると、液状である当該混合成分が血流により流されてしまう
10 ことがあり、効果的な止血は困難となる。

 このフィブリン接着剤の構成成分を各種基材に固定化し、シート状製剤を作製する試みも行われている。そのような基材としては、生体吸収性／生分解性の材料である、ゼラチン、コラーゲン等の天然由来成分や、ポリエチレングリコールやポリグリコール酸等の合成高分子材料等が使用されている。そのような一例として、ウマ由来のコラーゲンにフィブリノゲン及びトロンビンを固定化したシート製剤（例えば、特公昭61-34830号公報）が実用化されている。しかしながら、本シート製剤の基材であるコラーゲンは厚みがあり、比較的硬質であるため、止血したい創傷部位での密着性が低く、効果的な止血は困難な場合もある。また、本シート製剤は、基材が馬コラーゲンであり、かつトロンビンは牛由来であり、ヒト以外の動物成分が使用されているため、異種タンパクに対する抗体の出現やプリオン病等の人畜共通感染症の危険性が存在するため理想的なものとは言い難い。フィブリン接着剤を止血に使用する場合、他の局所止血剤に比較して異物反応は軽微であるという利点は有するものの、上述のような問題点もある。

20 これらの問題を解決するには、短時間の止血が可能であり、出血量を最小限に抑え、確実な止血が可能なフィブリン接着剤を開発することが一つの方策である。この際、フィブリン接着剤にはヒトと同じ成分で感染因子の存在しない凝固因子からなり、さらに止血効果を十分に発揮するためにシート状の剤型をとり、シートは厳選工夫された素材により、その材質も生体に安全であることが求められる。

(その解決方法)

そこで、本発明者らは上記の諸問題に鑑み、鋭意検討した結果、有効成分としてトロンビン及びフィブリンノゲンを含有する止血用材料において、生体吸収性材料の中でも特に不織布に加工された生体吸収性合成不織布を補強材として使用することを特徴とする止血用材料が極めて優れた止血効果を有することを見出し本発明を完成するに至った。

(従来技術より有効な効果)

本発明による止血用材料は、

(1) 様々な状態の出血（噴出性出血から滲出性出血）に対応可能で、出血量を最小限に抑え、確実な止血ができる；

(2) 安全性に優れている；

(3) 経時的に吸収される；

(4) 伸縮性・柔軟性に優れている；

(5) 広範囲に亘る止血も可能である；

(6) 炎症反応が軽微であるかまたは全く惹起しない；

のような性質を有しており、理想的な局所止血用材料となることが明らかになった。

本発明により、様々な領域の外科手術をはじめとする各種医療分野において、安全、迅速かつ確実に止血を行うことのできる生体吸収性合成不織布からなる止血用材料を提供することが可能となった。

発明を実施するための最良の形態

本発明に使用される生体吸収性合成不織布は、生体吸収性の合成繊維からなる不織布であれば、特に限定されるものではない。ここで、生体吸収性の合成繊維とは、異物として生体に対する炎症惹起性が低く、時間経過と共に生体内に吸収及び／または分解されるものをいう。また、本不織布は、いかなる患部にも確実に被覆可能なように適度な柔軟性と伸縮性を有することが好ましい。例えば、そのような不織布を形成しうる合成繊維として、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、またはグリコール酸及び乳酸の共重合体などを不織布に加工したものが使用可能である。中でも、ポリグリコール酸を不織布に加工した生体吸収性合成不織布は、本目的に極めて好ましい素材である。

当該不織布の形状としては特に限定されるものではないが、種々の用途への適用しやすさの観点からシート状であることは好ましい形状の一つである。

また、当該成分に加えて、薬学的に許容しうる添加剤及び安定剤を添加してもよい。そのような添加剤及び安定剤の例として、例えば、血液凝固第XIII因子
5 (好ましくはヒト血液由来または遺伝子組換え技術により得られたもの)、塩化カルシウム、プロテアーゼ抑制剤 (例えば、アプロチニン等)、アルブミン、アミノ酢酸、ポリエチレングリコール、アルギニン、ヒアルロン酸ナトリウム、グリセリン、及びマンニトールなどがある。

10 トロンビン、フィブリノゲン及び血液凝固第XIII因子としては、ヒト血液由来または遺伝子組換え技術により得られるものが好ましい。

本発明の止血用材料は、最終的に、生体吸収性合成不織布に有効成分としてトロンビン及びフィブリノゲンが含まれるものであれば特にその剤型は問わない。

ただし、術場での使いやすさを考慮すると、トロンビンが予め固定化された生体吸収性合成不織布は柔軟性が保持されており、その扱い易さ、さらに止血効果
15 の観点から好ましい態様の一つとなる。

また、トロンビンとフィブリノゲンを予め生体吸収性合成不織布に固定化する場合は、使用前にトロンビンとフィブリノゲンが反応して安定化フィブリンを形成することがないように、各々の成分が互いに遮断された環境下で不織布に固定化されるか、または有機溶剤に各粉末を懸濁して不織布に噴きつける、などの処理
20 が必要である。

本発明の止血用材料の具体的なキット構成としては、

①トロンビン固定化生体吸収性合成不織布及びフィブリノゲン

②生体吸収性合成不織布、トロンビン及びフィブリノゲン

を基本構成とし、さらにこれに上述した添加剤や安定剤を適宜含むものである。

25 ①の場合、トロンビン固定化生体吸収性合成不織布をフィブリノゲンを含む溶液に浸漬後、または当該溶液を不織布にスプレーなどによる塗布後、使用される。当該トロンビン固定化生体吸収性合成不織布は、1) トロンビンを生理食塩水または緩衝液に溶かし、さらに選択的にそのトロンビン溶液に添加剤として、塩化カルシウムを適宜加える、2) 当該トロンビン溶液に生体吸収性合成不織布を浸

漬し、 -80°C 、2時間凍結後、乾燥する、ことにより製造される。

②の構成の場合、例えば市販のフィブリン接着剤（例えば、ボルヒール（製品名：化学及血清療法研究所製））の調製方法に従い調製されたトロンビンを含む溶液及びフィブリンノゲンを含む溶液に、生体吸収性合成不織布を順次浸漬後、または各溶液をスプレーなどを用いて同時に不織布に塗布後、使用される。

また、いずれの構成においても、フィブリンノゲンを含む溶液中に、血液凝固第XIII因子やプロテアーゼ抑制剤を添加してもよい。

本発明により得られる止血用材料は、高い粘着性、適度な強度、柔軟性及び伸縮性を有することから、様々な形状の出血部位においても密着被覆が可能であり、噴出性出血から滲出性出血まで種々の出血状態に対して迅速な止血が可能となる。

また、本発明の止血用材料の基材として使用されるポリグリコール酸系生体吸収性不織布は、生体に吸収され水と二酸化炭素に分解されることから、安全性に優れているものである。

このように本発明の止血用材料は、局所出血に簡便かつ早急に対処が可能であり、圧迫止血と血液凝固反応により効果的な止血を可能とする。しかも、いずれの成分も生体に安全なものを用いているため医療現場で安心して利用できる。

以下、本発明の実施例を示し本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例 1

（トロンビン固定化シートの作製）

本発明のトロンビン固定化シートの作製は以下の方法に従って行った。

5%ヒト血清アルブミンを含む溶液に、塩化カルシウムを40mM加え、ヒト血液由来トロンビンを最終濃度500単位/mlの濃度で添加する。この溶液を、ポリグリコール酸からなる生体吸収性合成不織布（製品名：ネオベール／ゲンゼ（株），厚さ：0.15mm）を底に敷いた容器に厚さ1mmとなるように注ぐ。このシートを -80°C で2時間凍結後、乾燥させたものをトロンビン固定化シートのサンプルとする（固定化されたトロンビンの量：50単位/ cm^2 ）。

実施例 2

（噴出性出血に対する止血試験）

実施例1で作製されたトロンビン固定化シートのフィブリノゲン溶液との併用による噴出性出血に対する止血効果を比較検討した。

具体的な評価方法を以下に示す。

①供試ウサギをネンブタール（20～35mg/kg）麻酔下で開腹した。

5 ②ヘパリンを300U/kg静脈内投与した。

③21Gの針で腹大動脈に穴を開け、噴出性出血を作製した。

④各群以下の方法で止血を試みた。なお、止血は血液が噴出した状態で行った。

<第1群：トロンビン固定化シート＋フィブリノゲン溶液>

10 実施例1で作製されたトロンビン固定化シート（2×2cm）にフィブリノゲン溶液（製品名：ボルヒール／（財）化学及血清療法研究所，A液を約0.7mL）をスプレー塗布し、直ちに出血部位に当て、1分間軽く圧迫した。

<第2群：ポリグリコール酸系不織布＋フィブリン接着剤>

15 実施例1において基材として使用したポリグリコール酸系生体吸収性合成不織布（製品名：ネオベール／ゲンゼ（株），2×2cm）に、フィブリン接着剤（製品名：ボルヒール／（財）化学及血清療法研究所，フィブリノゲン含有溶液（A液）及びトロンビン含有溶液（B液）を各約0.7mL）をスプレー塗布し、直ちに出血部位に当て、1分間軽く圧迫した。

<第3群：コラーゲンシート>

20 フィブリン接着剤の成分が固定化されたコラーゲンシート製剤（製品名：タココンプ／鳥居薬品（株）：フィブリノゲン及びトロンビン等の成分が、スポンジ状のウマコラーゲンのシートを支持体とし、シートの片面に真空乾燥により固着されたもの：2×2cm）を出血部位に当て、1分間軽く圧迫した。

⑤処置後出血の有無を確認し、出血がある場合は最大3回まで同様の処置を繰り返した。

25 ⑥止血完了後5分間再出血の有無を観察した。

その結果、表1に示すとおり、第1群のトロンビン固定化シートとフィブリノゲン溶液の併用により、本モデルによる噴出性出血は1回の止血処置で確実に止血することができた。また、第2群のポリグリコール酸系不織布にフィブリン接着剤をスプレーした場合には、1回の止血処置で止血できない例がありわずかな

がら第1群には劣るものの、高い止血効果が確認された。これに対し、第3群のコラーゲンシートでは1回の止血処置で止血されることは少なかった。なお、止血完了後の再出血はいずれの群にもみられなかった。

表 1

群	出血部位の数	処置回数		
		1回目	2回目	3回目
第1群	7	7	0	0
第2群	7	6	1	0
第3群	7	2	3	2

5 実施例 3

(滲出性出血に対する止血試験)

実施例1で作製されたトロンビン固定化シートのフィブリノゲン溶液との併用による滲出性出血 (oozing) に対する止血効果を比較検討した。

具体的な評価方法を以下に示す。

- 10 ①供試ウサギをネンプタール (20~35mg/kg) 麻酔下で開腹した。
- ②ヘパリンを300U/kg静脈内投与した。
- ③肝臓の右葉、内側左葉または外側左葉に、径1.5cmの皮ポンチで深さ4mmの円形の創傷をつくり、その部分をメスで切除した。
- 15 ④創傷からの出血を10秒間ガーゼに吸収して重量を測定した (0.68g)。群間で出血量に差はなかった。
- ⑤実施例2と同様の群構成で止血処置を行った。
- ⑥それぞれの止血処理時間を含め5分間の出血をガーゼに吸収して重量を測定した。5分間経った時点で創面からの出血がみられた場合には、それぞれの止血処置と出血量の測定を繰り返し行った。
- 20 ⑦止血処置は最大3回まで実施し、止血までに要した止血処置の回数と、止血処置開始から止血までの出血の総重量で評価した。

その結果、表2に示すとおり、第1群のトロンビン固定化シートとフィブリノゲン溶液の併用により、本モデルによる滲出性出血は1回の止血処置で完全に止血することができ、止血処置後の出血量 (止血されるまでの出血量) も極めて少

量に抑えられた。第2群のポリグリコール酸系不織布にフィブリン接着剤をスプレーした場合には、止血処置後の総出血量は、トロンビン固定化シートとフィブリノゲン溶液の併用時より多少多い傾向はあったが、1回の止血処置で止血された。これに対し、第3群のコラーゲンシートでは1回の止血処置で止血されることはなく、3回止血処置を繰り返しても止血できない場合もあった。さらに、止血処置後の総出血量も多かった。

表2

群	出血部位の数	止血処置回数			止血処置後の総出血量 (g/5分×処置回数)
		1	2	3	
第1群	7	7	0	0	0.05±0.033
第2群	5	5	0	0	0.11±0.055
第3群	5	0	3	2*	6.41±5.736

*：3回目の処置後も止血不可

本発明によるフィブリノゲン及びトロンビンが被覆された生体吸収性合成不織布は、実施例2及び3に示されるように止血処置時間が1分間という極めて短時間でいったにも関わらず、確実な止血が可能であった。

請 求 の 範 囲

1. 有効成分としてトロンビン及びフィブリノゲンを含む止血用材料において、補強材として生体吸収性合成不織布を使用することを特徴とする止血用材料。

2. 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、及びグリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項 1 記載の止血用材料。

3. 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求項 1 または 2 に記載の止血用材料。

4. トロンビン及びフィブリノゲンのうち少なくともトロンビンが予め生体吸収性合成不織布に固定化されていることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の止血用材料。

5. 血液凝固第 XIII 因子、プロテアーゼ抑制剤、または塩化カルシウムから選択される少なくとも一つの添加剤を含む請求項 1 から 4 のいずれかに記載の止血用材料。

6. トロンビン、フィブリノゲン及び血液凝固第 XIII 因子がヒト血液由来または遺伝子組換え技術により生産される請求項 1 から 5 のいずれかに記載の止血用材料。

7. 止血用材料としての、基材として生体吸収性合成不織布、並びに有効成分としてトロンビン及びフィブリノゲンの組み合わせの使用。

8. 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、及びグリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項 7 記載の使用。

9. 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求項 7 または 8 に記載の使用。

10. 血液凝固第 XIII 因子、プロテアーゼ抑制剤、または塩化カルシウムから選択される少なくとも一つの添加剤を含む請求項 7 から 9 のいずれかに記載の使用。

11. 当該血液凝固第 XIII 因子がフィブリノゲンに添加される請求項 10 に記載の使用。

1 2. 当該トロンビン、フィブリノゲン及び血液凝固第XIII因子がヒト血液由来または遺伝子組換え技術により生産される請求項7から11のいずれかに記載の使用。

5

1 3. 止血用材料としての、有効成分としてトロンビンが固定化された生体吸収性合成不織布及び有効成分としてフィブリノゲンの組み合わせの使用。

1 4. 当該トロンビンが固定化された生体吸収性合成不織布が、生体吸収性合成不織布をトロンビンを含む溶液に浸漬する工程、及び該工程で得られた不織布を凍結乾燥する工程、を含む工程により作製されることを特徴とする請求項13記載の使用。

10

1 5. 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、及びグリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項13または14に記載の使用。

1 6. 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求項13から15のいずれかに記載の使用。

15

1 7. 血液凝固第XIII因子、プロテアーゼ抑制剤、または塩化カルシウムから選択される少なくとも一つの添加剤を含む請求項13から16のいずれかに記載の使用。

1 8. 当該塩化カルシウムがトロンビンとともに生体吸収性合成不織布に固定化されている請求項17に記載の使用。

20

1 9. 当該血液凝固第XIII因子がフィブリノゲンに添加される請求項17または18に記載の使用。

2 0. 当該トロンビン、フィブリノゲン、及び血液凝固第XIII因子がヒト血液由来または遺伝子組換え技術により生産される請求項13から19のいずれかに記載の使用。

25

2 1. 有効成分としてトロンビンが固定化された生体吸収性合成不織布、及び有効成分としてフィブリノゲンを含む容器、を含む止血用キット。

2 2. 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、及びグリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項21記載の止血用キット。

23. 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求21または22に記載の止血用キット。

24. 添加剤として血液凝固第XIII因子、プロテアーゼ抑制剤、または塩化カルシウムから選択される少なくとも一つを含む請求項21から23のいずれかに記載の止血用キット。

25. 当該塩化カルシウムがトロンビンの添加剤として生体吸収性合成不織布中に添加されている請求項24に記載の止血用キット。

26. 当該血液凝固第XIII因子がフィブリノゲンを含む容器に含まれる請求項24または25に記載の止血用キット。

27. 当該トロンビン、フィブリノゲン、及び血液凝固第XIII因子がヒト血液由来または遺伝子組換え技術により生産される請求項21から26のいずれかに記載の止血用キット。

28. 当該トロンビン固定化生体吸収性合成不織布が、生体吸収性合成不織布をトロンビンを含む溶液に浸漬する工程、及び該工程で得られた不織布を凍結乾燥する工程、を含む工程により作製されることを特徴とする請求項21から27のいずれかに記載の止血用キット。

29. 基材として生体吸収性合成不織布、有効成分としてトロンビンを含有する容器、及び有効成分としてフィブリノゲンを含有する容器を含む止血用キット。

30. 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、及びグリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項29に記載の止血用キット。

31. 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求項29または30に記載の止血用キット。

32. 添加剤として、血液凝固第XIII因子、プロテアーゼ抑制剤、または塩化カルシウムから選択される少なくとも一つを含む請求項29から31のいずれかに記載の止血用キット。

33. 当該血液凝固第XIII因子がフィブリノゲンを含む容器に含まれる請求項32に記載の止血用キット。

34. 当該トロンビン、フィブリノゲン及び血液凝固第XIII因子がヒト血液由

来または遺伝子組換え技術により生産される請求項 29 から 33 のいずれかに記載の止血用キット。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61L15/00, A61F13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61L15/00, A61F13/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/38752 A1 (CENTEON PHARMA GMBH.), 06 July, 2000 (06.07.00), Claims 1, 6, 9 & JP 2002-533164 A	1-6, 21-34
X	WO 02/058749 A2 (NY-COMED PHARMA AS), 01 August, 2002 (01.08.02), Claims 1, 2 & EP 1343542 A2	1-6, 21-34
A	JP 5-76586 A (Gunze Ltd.), 30 March, 1993 (30.03.93), Claim 1; column 1, line 10 & DE 4231331 A1	1-6, 21-34

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 March, 2004 (30.03.04)

Date of mailing of the international search report
20 April, 2004 (20.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000291

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-315819 A (Takiron Co., Ltd.), 29 October, 2002 (29.10.02), Claims 1, 2 (Family: none)	1-6, 21-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000291

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7 to 20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 7 to 20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L15/00, A61F13/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L15/00, A61F13/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/38752 A1 (CENTEON PHARMA GMBH) 200 0.07.06, クレーム1, 6及び9 & JP 2002-53 3164 A	1-6, 21-34
X	WO 02/058749 A2 (NY-COMED PHARMA AS) 200 2.08.01, クレーム1及び2 & EP 1343542 A 2	1-6, 21-34
A	JP 5-76586 A (グンゼ株式会社) 1993.03.3 0, 請求項1, 第1欄第10行 & DE 4231331 A1	1-6, 21-34

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.03.2004

国際調査報告の発送日

20.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也

4 P

9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-315819 A (タキロン株式会社) 2002. 10. 29, 請求項1及び2 (ファミリーなし)	1-6, 21-34

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7-20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 7-20 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及びPCT規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。